

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: <b>A61K 31/57, 31/565</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/26730</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>12. Oktober 1995 (12.10.95)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP95/01190</b> (22) Internationales Anmeldedatum: <b>30. März 1995 (30.03.95)</b> (30) Prioritätsdaten: <b>P 44 11 585.7</b> <b>30. März 1994 (30.03.94)</b> <b>DE</b> (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</b> (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>LACHNIT, Ursula [DE/DE]; Livländische Strasse 17, D-10715 Berlin (DE). DÖSTERBERG, Bernd [DE/DE]; Spirdingseestrasse 27, D-12307 Berlin (DE). SPONA, Jürgen [AT/AT]; Hameau Strasse 19/9, A-1190 Wien (AT).</b>		(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b>  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: <b>COMBINED HORMONAL CONTRACEPTION PHARMACEUTICAL PREPARATION</b> (54) Bezeichnung: <b>PHARMAZEUTISCHES KOMBINATIONSPRÄPARAT ZUR HORMONALEN KONTRAZEPTION</b> (57) Abstract <p>A combined pharmaceutical preparation has two hormonal components for sequential oral administration separately conditioned in a packaging unit that consist of a number of daily dosing units separately conditioned in and individually removable from the packaging unit. The first hormonal component contains as active hormonal substance a dose of oestrogen combined with a dose of a gestagen preparation that is at least sufficient to inhibit ovulation. The second hormonal component contains as active hormonal substance only an oestrogen preparation. The first hormonal component consists of 23 or 24 daily units and the second hormonal component of 4 to 10 daily units. The total number of hormonal daily units equals the total number of days in the desired cycle, but at least 28 days. This combined female contraception preparation allows the oestrogen content in each individual dosing unit to be reduced as much as possible and also has a low total hormonal content per administration cycle, while ensuring a high contraceptive dependability, a low incidence of follicle development, a flawless cycle control and a reliable prevention of spotting and other undesirable side effects.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung beschreibt ein pharmazeutisches Kombinationspräparat mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen oralen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachten täglichen Dosierungseinheiten bestehen, wobei eine erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff in Kombination ein Estrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat und die zweite Hormonkomponente als hormonellen Wirkstoff lediglich ein Estrogenpräparat enthält, wobei die erste Hormonkomponente 23 oder 24 und die zweite Hormonkomponente 4 bis 10 Tageseinheiten umfaßt und die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten, mindestens aber 28 Tage langen, Zyklus ist. Dieses Kombinationspräparat, das zur weiblichen Fertilitätskontrolle dient, gestattet einen möglichst niedrigen Estrogengehalt in jeder einzelnen Dosierungseinheit und weist auch einen niedrigen Gesamthormongehalt pro Verabreichungszyklus auf, bei hoher kontrazeptiver Sicherheit, geringer Inzidenz an Follikelentwicklung, einwandfreier Zykluskontrolle unter zuverlässiger Vermeidung von Zwischenblutungen sowie unerwünschter Nebenwirkungen.</p>			

BEST AVAILABLE COPY

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## Pharmazeutisches Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption

### Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Kombinationspräparat mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen oralen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachten täglichen Dosierungseinheiten bestehen, wobei eine erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff in Kombination ein Estrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat in entweder ein- oder mehrphasiger Ausbildung und die zweite Hormonkomponente als hormonellen Wirkstoff lediglich ein Estrogenpräparat enthält, wobei die erste Hormonkomponente 23 oder 24 und die zweite Hormonkomponente 4 bis 8 Tageseinheiten umfaßt, die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente nicht die Kombination eines biogenen Estrogens und eines synthetischen Estrogens enthalten, und die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten, mindestens aber 28 Tage langen, Zyklus ist, sowie eine entsprechende, dieses Kombinationspräparat enthaltende Packung.

Orale Kontrazeptiva in Form von Kombinationspräparaten sind als sogenannte Einphasenpräparate seit 1960 bekannt. Diese Präparate bestehen aus 21 wirkstoffhaltigen Dosierungseinheiten und 7 wirkstofffreien Tabletten oder Dragees. Die tägliche Dosierungseinheit ist aus einem Estrogen und Gestagen zusammengesetzt. In Einphasenpräparaten ist die täglich zu verabreichende Dosis der aktiven Stoffe in jeder Dosierungseinheit gleich hoch. Wenn die täglich zu verabreichende Dosis der aktiven Bestandteile in den einzelnen Dosierungseinheiten in einzelnen Abschnitten über den Verabreichungszyklus unterschiedlich ist, handelt es sich um sogenannte Mehrphasenpräparate. Als besonders namhafter Vertreter sei Triquilar® genannt (DE-A 23 65 103).

Durch die Entwicklung neuer, wirksamerer Gestagene als die in den ersten oralen Kontrazeptiva enthaltenen, konnte die tägliche Gestagendosierung kontinuierlich verringert werden. Auch die tägliche Estrogendosierung konnte gesenkt werden, obwohl als Estrogen in hormonalen Kontrazeptiva nach wie vor meist Ethinylestradiol enthalten ist.

Bei der Entwicklung neuer, verbesserter oraler Kontrazeptiva standen (und stehen) folgende drei Gesichtspunkte im Vordergrund:

Es soll

- (1) die kontrazeptive Sicherheit,
- (2) eine gute Zykluskontrolle, d.h. geringe Inzidenz an Zwischenblutungen und
- (3) ein Minimum an unerwünschten Nebenwirkungen

gewährleistet sein.

Die kontrazeptive Sicherheit wird vor allem durch die Gestagenkomponente bewirkt. Deren tägliche Dosierungsmenge entspricht jeweils mindestens der Grenzdosis, die für das betreffende Gestagen zur Ovulationshemmung als erforderlich angesehen wird. Das in Kombinationspräparaten als Estrogen meistens verwendete Ethinylestradiol soll den ovulationshemmenden Effekt des Gestagens erhöhen und vor allem die Zyklusstabilität gewährleisten. Die tägliche Dosis bei alleiniger Verabreichung des Ethinylestradiols, die für eine Hemmung der Ovulation verwendet werden muss, beträgt 100 µg.

Kombinationspräparate mit der jüngsten Generation von Gestagenen sind z.B. die Einphasenpräparate Femovan (DE-PS 2546062) oder Marvelon (DE-OS 2361120).

Als Mehrphasenpräparat, dessen Dosierungseinheiten ein Gestagen der jüngsten Generation, nämlich Gestoden, enthalten, ist beispielsweise Milvane® zu nennen (EP- 0 148 724). Bei diesen Dreiphasenpräparaten werden in der ersten Phase zumeist 4-6 Dragees verabreicht, in der jedes Dragee eine Estrogenmenge in geringer Dosis und ein Gestagen in geringer Dosis enthält. In der zweiten Phase von 4-6 Dragees enthält jede Dosierungseinheit ein Estrogen mit gleicher oder gering angehobener, maximal bis auf das 2 fache gesteigerte Dosis und ein Gestagen mit gleicher oder gering angehobener, maximal auf das 1.5 fach gesteigerte Dosis. In einer dritten Phase von 9-11 Einheiten enthält jedes Dragee ein Estrogen mit gleicher oder wieder gesenkter, maximal auf den Ausgangswert erniedrigter Dosis und ein Gestagen mit weiter angehobener, maximal auf das 3 fache des Ausgangswertes gesteigerter Dosis. Daran schliessen sich 7 pillenfreie Tage an.

Neuerdings sind auch mehrphasische Kombinationspräparate vorgeschlagen worden, die eine verlängerte, d.h. bis zu 24tägige Einnahme wirkstoffhaltiger Dosierungseinheiten im 28tägigen Zyklus vorsehen können. Dabei steigt die tägliche Gestagen-Dosierungsmenge von der ersten über die zweite bis zur dritten Phase entweder an (EP-A 0 491 415) oder sie nimmt ab (EP-A 0 491 438). Zur Vervollständigung des 28 Tage langen Zyklus schließen sich im ersten Fall 4 Blindpillentage, 4 Placebos oder aber 4 ausschließlich gestagenhaltige Dosierungseinheiten oder im zweiten Fall 4 bis 7 Blindpillentage oder 4 bis 7 Placebos an.

Die Entwicklung neuer oraler Kontrazeptiva mit verringerter täglicher Hormondosis hatte zum Ziel, die in epidemiologischen Studien beschriebenen Nebenwirkungen zu minimieren. Neuere epidemiologische Daten weisen auf einen solchen Trend zur besseren Verträglichkeit

niedriger dosierter Präparate hinsichtlich kardiovaskulärer Nebenwirkungen hin. [Thorogood M, Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Overview; Pharmacoeepidemiology and Drug Safety, Vol 2: 3-16 (1993); Geistman B B, Piper J M, Tomita D K, Ferguson W J, Stadel B V, Lundin F E; Oral Contraceptive Estrogen Dose and the Risk of Deep Venous Thromboembolic Disease, Am J E, Vol. 133, No 1, 32-36 (1991); Lidegaard O, Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study; BMJ Vol 306, 956-63 (1993); Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D., Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study; BMJ, Vol 292, (1986); Mishell D R, Oral Contraception: Past, Present, and Future Perspectives; Int J Fertil, 36 Suppl., 7 - 18 (1991)].

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der täglichen Estrogendosis und der Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen wird angenommen.

Das Präparat mit der zur Zeit niedrigst dosierten Estrogenmenge ist als Mercilon® im Handel und enthält 20 µg Ethinylestradiol in Kombination mit 150 µg Desogestrel in jeder täglichen Dosierungseinheit über 21 Tage mit einem sich anschließenden 7 tägigen pillenfreien Intervall. Die Zykluskontrolle dieses Präparates ist im Vergleich zu Präparaten mit höherer Estrogendosis erwartungsgemäß etwas schlechter. Ein weiteres, klinisch bedeutsames Problem stellt die in mehreren Studien übereinstimmend gemachte Beobachtung einer geringeren ovariellen Suppression des 20 µg Ethinylestradiol enthaltenden Präparates dar. Es kommt offensichtlich unter dieser sehr niedrigen Estrogendosis bei vielen Frauen zur Heranreifung von Follikeln, die mit Ultraschalluntersuchungen bzw. Hormonuntersuchungen nachgewiesen werden konnten [Lunell N O, Carlström K, Zador G, Ovulation inhibition with a combined oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 250 µg levonorgestrel; Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 88: 17-21 (1979); Mall-Haefeli M, Werner-Zodrow I, Huber P R, Klinische Erfahrungen mit Mercilon und Marvelon unter besonderer Berücksichtigung der Ovar-Funktion; Geburtsh. und Frauenheilk. 51, 35-38, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1991); Strobel E, Behandlung mit oralen Kontrazeptiva; Fortschr. Med. 110 Jg. Nr. 20 (1992); Letter to Editor, Contraception 45: 519-521 (1992); Teichmann A T, Brill K, Can Dose Reduction of Ethinylestradiol in OCs jeopardize Ovarian Suppression and Cycle Control? Abstract Book, VIIIth World Congress on Human Reproduction, Bali, Indonesia (1993)].

Bis vor kurzem wurde eine mehrtägige Unterbrechung der Einnahme wirkstoffhaltiger Dragees für notwendig gehalten, um eine Entzugsblutung auszulösen und eine ausreichende Zykluskontrolle zu gewährleisten.

Andere Präparate wurden beschrieben, die einen estrogenen und gestagenen Wirkstoff enthalten und die im allgemeinen über 21 Tage in gleichbleibenden Mengen in jeder einzelnen Dosierungseinheit verabreicht werden, bei denen der Einnahme dieser einen estrogenen und gestagenen Wirkstoff enthaltenden Dosierungseinheiten die Einnahme ausschließlich Estrogen-haltiger Dosierungseinheiten (Ijzerman, US-A 3,502,772; Pasquale, US-A 4,921,843; Kuhl et al., EP-A 0 499 348) vorausgeht. Bei diesen Präparaten wird bei Einnahmebeginn entweder bereits am ersten Zyklustag (Kuhl) oder frühestens am zweiten Zyklustag (Pasquale) mit der Einnahme von Dosierungseinheiten begonnen, die einen estrogenen Wirkstoff enthalten, und zwar in einer Dosierung, die unter der ovulationshemmenden Dosis der estrogenen Komponente liegt, wodurch es zu Follikelentwicklungen kommen kann. Follikelentwicklungen werden für Durchbruchovulationen verantwortlich gemacht (Chowdhury et al., "Escape" ovulation in women due to the missing of low dose combination oral contraceptive pills, *Contraception*, 22: 241-247, 1980; Molloy B.G. et al., "Missed pill" conception: fact or fiction? *Brit.Med.J.* 290, 1474-1475, 1985). Der kontrazeptive Schutz ist dadurch in Frage gestellt. Das Risiko einer Schwangerschaft ist daher insbesondere bei Einnahmefehlern unter den 20µg-Ethinylestradiol Präparaten hoch.

Aus der DE-PS 43 08 406 (nicht-vorveröffentlicht) ist bereits ein ovulationshemmendes Mittel in Form eines Kombinationspräparates zur Kontrazeption bekannt, bei dem zumindest eine sowohl estrogen- als auch gestagenhaltige Hormonkomponente vorgesehen ist, bei der die Tageseinheiten sowohl ein biogenes Estrogen als auch ein synthetisches Estrogen enthalten. Die vorliegende Erfindung bezieht sich nicht auf derartige Präparate.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Kombinationspräparat mit möglichst niedrigem Estrogengehalt in jeder einzelnen Dosierungseinheit aber auch mit einem niedrigen Gesamthormongehalt pro Verabreichungszyklus zur Verfügung zu stellen, wobei bei hoher kontrazeptiver Sicherheit eine möglichst geringe Inzidenz an Follikelentwicklung, eine einwandfreie Zykluskontrolle unter zuverlässiger Vermeidung von Zwischenblutungen wie Durchbruchblutungen und "spottings" erreicht und unerwünschte Nebenwirkungen vermieden werden sollen.

Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung des eingangs angegebenen zweiphasischen Kombinationspräparates gelöst.

Gemäß vorliegender Erfindung sind solche Kombinationspräparate bevorzugt, deren erste Hormonkomponente 24 und deren zweite Hormonkomponente 4 bis 8 Tageseinheiten umfaßt.

In der ersten Phase wird beginnend mit dem ersten Zyklustag eine Dosierungseinheit enthaltend ein Estrogen in Kombination mit einer gestagenen Komponente täglich über 23 oder 24 Tage verabreicht. Daran schließt sich die zweite Phase an, in der über den verbleibenden Zeitraum zum 28 Tage umfassenden Zyklus über 5 Tage oder 4 Tage ein Estrogen verabreicht wird.

Im bevorzugten Fall werden 24 tägliche ein Estrogen- und ein Gestagenpräparat enthaltende Dosierungseinheiten sowie 4 tägliche ausschließlich ein Estrogenpräparat enthaltende Dosierungseinheiten verabreicht.

Die erste, sowohl estrogen- als auch gestagen-haltige Phase kann dabei auch in dem Fachmann geläufiger Weise mehrphasig, beispielsweise triphasig, ausgebildet sein (siehe hierzu beispielsweise EP-A 0 148 724). Ein solches Präparat ist dann als Vierphasen-Präparat zu bezeichnen.

Die einphasige Ausbildung der ersten Hormonkomponente ist jedoch bevorzugt.

Bei Einnahme des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates wird bereits im ersten Verabreichungszyklus die Rekrutierung des dominanten Follikels, die im spontanen Zyklus während der ersten 6 Tage des Menstruationszyklus erfolgt, effizient unterdrückt. Somit lassen sich mit dem Kombinationspräparat der vorliegenden Erfindung die Follikelentwicklung bereits im ersten Einnahmezyklus unterdrücken und damit Durchbruchovulationen vermeiden, wodurch die kontrazeptive Sicherheit erhöht wird.

Dies ist vor allem bei Einnahmefehlern von eminenter Wichtigkeit, und zwar insbesondere bei hormonalen Kontrazeptiva mit niedriger täglicher Ethinylestradiol-Dosismenge. Da bei 25% der Frauen, die die Pille nehmen, Einnahmefehler (Auslassen von Dosierungseinheiten oder Verlängerung des Intervalls auf über 24 Stunden zwischen der täglichen Einnahme zweier Dosierungseinheiten) bekannt sind (Finlay I.G., Scott M.B.G.: Patterns of contraceptive pill-taking in an inner city practice. Br.Med.J. 1986, 293: 601-602), erhöht das erfindungsgemäße Kombinationspräparat, wenn es als ovulationshemmendes Mittel verwendet wird, die kontrazeptive Sicherheit. Dies trifft insbesondere bei niedrigst dosierten Präparaten zu.

Die Erhöhung der Anzahl von Dosierungseinheiten über die übliche Zahl von 21 Tagen auf 23 oder 24 Tage bewirkt eine effektvolle Verkürzung des pillenfreien Intervalls, in dem bei konventionellen Kombinationspräparaten wie in einem normalen Menstruationszyklus die Selektion von Follikeln erfolgt und somit eine Follikelentwicklung entsteht und vermehrt endogenes Estrogen gebildet wird. Diese Follikel führen, wie schon oben ausgeführt, zu Durchbruchovulationen. Besonders bei Einnahmefehlern treten diese Durchbruchovulationen vermehrt auf.

Die anschließende Phase, in der über 4 bis 8 Tage Dosierungseinheiten täglich verabreicht werden, die nur eine estrogenische Komponente als hormonalen Wirkstoff enthalten,

gewährleistet eine Abbruchsblutung und bewirkt eine Stimulierung von Progesteronrezeptoren im Endometrium, wodurch im folgenden Verabreichungszyklus eine geringere Zwischenblutungsrate verglichen mit herkömmlichen, niedrig dosierten Präparaten erreicht wird.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das Estrogen der ersten Hormonkomponente ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen

17 $\beta$ -Estradiol,  
Ethinylestradiol und  
17 $\beta$ -Estradiolvalerat

und das Gestagen ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen

Gestoden,  
Levonorgestrel,  
Desogestrel,  
3-Ketodesogestrel,  
Drospironenon,  
Cyproteronacetat,  
Norgestimat und  
Norethisteron sowie

das Estrogen der zweiten Hormonkomponente ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen.

17 $\beta$ -Estradiol,  
Ethinylestradiol und  
17 $\beta$ -Estradiolvalerat.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Variante der vorliegenden Erfindung ist das Estrogen der ersten Hormonkomponente in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Dosis von

1.0 bis 6.0 mg 17 $\beta$ -Estradiol,  
0.01 bis 0.04 mg Ethinylestradiol,  
1.0 bis 6.0 mg 17 $\beta$ -Estradiolvalerat

und das Gestagen in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Dosis von

0.04 bis 0.075 mg Gestoden,



0.05 bis 0.125 mg Levonorgestrel,  
0.06 bis 0.15 mg Desogestrel,  
0.06 bis 0.15 mg 3-Ketodesogestrel,  
1.0 bis 3.0 mg Drospironenon,  
1.0 bis 2.0 mg Cyproteronacetat,  
0.2 mg bis 0.3 mg Norgestimat,  
0.35 bis 0.75 mg Norethisteron

enthalten.

Für Ethinylestradiol sind 0,015 bis 0,025 mg, für 17 $\beta$ -Estradiolvalerat 1,0 bis 4,0 mg und für Gestoden 0,05 bis 0,075 mg als tägliche Menge in den Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente besonders bevorzugt.

Die zweite Hormonkomponente enthält das Estrogen in jeder täglichen Dosierungseinheit vorzugsweise in einer Menge von

1.0 bis 6.0 mg 17 $\beta$ -Estradiol,  
0.002 bis 0.04 mg Ethinylestradiol,  
1.0 bis 6.0 mg 17 $\beta$ -Estradiolvalerat.

Gemäß einer, besonders bevorzugten Ausführungsform enthält die zweite Hormonkomponente in jeder täglichen Dosierungseinheit als Estrogen Ethinylestradiol in einer Menge von 0.01 bis 0.025 mg, 17 $\beta$ -Estradiol in einer Menge von 1,0 bis 3,0 mg oder 17 $\beta$ -Estradiolvalerat in einer Menge von 1,0 bis 4,0 mg.

Ein Präparat gemäß vorliegender Erfindung enthält insgesamt vorzugsweise 28 Hormontageeinheiten.

Als Estrogen für die erste sowohl als auch die zweite Hormonkomponente kommt in erster Linie Ethinylestradiol oder 17 $\beta$ -Estradiol in Betracht.

Von den genannten Gestagenen für die zweite Hormonkomponente ist Gestoden hervorzuheben; auch Levonorgestrel ist bevorzugt.

17 $\beta$ -Estradiolvalerat, welches als Estrogen sowohl in der ersten als auch in der zweiten Hormonkomponente enthalten sein kann, ist nur als ein möglicher Vertreter dieser 17 $\beta$ -Estradiolester genannt; auch andere derartige, homologe Ester können als estrogene Komponente im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

Das nachfolgende Beispiel dient der näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung:

**Beispiel 1:**

Tag	1	2	3	4	5	6	7
Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
Tag	8	9	10	11	12	13	14
Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
Tag	15	16	17	18	19	20	21
Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
Tag	22	23	24	25	26	27	28
Zusammensetzung	C	C	C oder E	E	E	E	E

Tag = Tag des Menstruationszyklus, Tag 1 ist der erste Blutungstag

C = Kombination von Estrogen und Gestagen (= erste Hormonkomponente)

E = Estrogen (= zweite Hormonkomponente).

Die Formulierung der Dosierungseinheiten erfolgt konventionell unter Verwendung von für die Herstellung Estrogen-/Gestagen- sowie ausschließlich Estrogen-haltiger Tabletten, Pillen, Dragees, etc. bekannter Hilfsstoffe.

Die Anzahl der Tageseinheiten in den einzelnen Phasen innerhalb der ersten Hormonkomponente im Falle der Ausbildung des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates als Vierphasen-Präparat ist nachfolgend angegeben:

	1. Phase	2. Phase	3. Phase	4. Phase
Anzahl der	4 bis 9 C1	4 bis 9 C2	9 bis 13 C3	E =
Tageseinheiten				28-(C1+C2+C3)

C1, C2, C3 = Kombination Gestagen und Estrogen innerhalb der ersten Hormonkomponente

Erfindungsgemäß sollen die Dosierungsverhältnisse Estrogen/Gestagen in den täglichen Dosierungseinheiten der einzelnen Phasen innerhalb der nachstehend angegebenen Bereiche liegen. Die Dosierung in der 1. Phase ist hierbei als 1 gesetzt und die Dosismbereiche in den folgenden Phasen sind als Mehrfaches der Dosierung in der 1. Phase angegeben:

	1. Phase	2. Phase	3. Phase	4. Phase
Estrogen	1	1 - 2	0,5 - 1,5	0,5 - 1
Gestagen	1	1 - 1,5	1,5 - 3	-----

Die Zusammensetzung eines erfindungsgemäßen Kombinationspräparates in vierphasiger Ausbildung ist dem nachfolgenden Beispiel zu entnehmen:

	1. Phase	2. Phase	3. Phase	4. Phase
Anzahl der Tagesseinheiten	5 C1	7 C2	12 C3	4 E
Ethinylestradiol [mg]	0,020	0,025	0,020	0,010
oder				
17 $\beta$ -Estradiol [mg]	2,000	3,000	2,000	1,000
und				
Gestoden [mg]	0,050	0,060	0,070	-----
oder				
Levonorgestrel [mg]	0,050	0,075	0,100	-----

Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat dient der Empfängnisverhütung für die Frau durch Verabreichung der täglichen Dosierungseinheiten der ersten Hormonkomponente über 23 oder 24 Tage, beginnend am Tag eins des Menstruationszyklus (erster Tag der Menstruationsblutung), gefolgt von 4 bis 8 täglichen Dosierungseinheiten, die ausschließlich ein Estrogen (E) enthalten, während insgesamt mindestens 28 Tagen im Verabreichungszyklus. Mit diesem Kombinationspräparat kann eine ausgeprägte ovarielle Suppression ohne häufige Follikelanreifung sowie hervorragender Zykluskontrolle bei niedriger täglicher Estrogendosierung, niedriger Gesamttestrogen- sowie niedriger Gesamthormonmenge pro Verabreichungszyklus erreicht werden.

Die Vorteile dieses über im allgemeinen 28 Tage verabreichten, erfindungsgemäßen Kombinationspräparates (ovulationshemmendes Mittel) gegenüber den bisher beschriebenen Präparaten, insbesondere denen mit einer täglichen Ethinylestradiol-Dosis von weniger als 30 $\mu$ g und solchen mit pillenfreiem Intervall, lassen sich wie folgt charakterisieren:

1. Eine signifikant geringere Häufigkeit von Follikelentwicklungen bei der Anwenderin. Dies bedeutet eine geringere Gefahr von Durchbruchovulationen und damit eine grössere kontrazeptive Zuverlässigkeit insbesondere bei Einnahmefehlern.
2. Die Rekrutierung des dominanten Follikels wird durch die Verlängerung der Einnahme der Kombination auf 23 oder 24 Tage bereits im ersten Zyklus unterdrückt.
3. Die Einnahme von je 4 bis 8 täglichen Estrogen-Dosierungseinheiten im Anschluss an die Verabreichung der 23 oder 24tägigen Kombinationsdosierung führt zu einer deutlich verbesserten Zykluskontrolle und zu einer geringeren Inzidenz von Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen im Rahmen des prämenstruellen Syndroms.
4. Andere klinische Symptome, die auf stark fluktuierende endogene Estrogenspiegel zurückzuführen sind, wie beispielsweise Brustspannen, sind aufgrund der bedeutend stärkeren ovariellen Supprimierung ebenfalls deutlich 0,015 bis 0,025 mg verringert.

Die vorstehend genannten Vorteile, insbesondere die Supprimierung der Follikelentwicklung und die damit einhergehende Inhibierung der endogenen Estrogenproduktion, sind bei den erfindungsgemäßen Kombinationspräparaten, die 24 Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente aufweisen, noch stärker ausgeprägt, weshalb diese wie eingangs erwähnt bevorzugt sind.

Die Formulierung eines Estrogens und Gestagens für die Herstellung eines erfindungsgemäßen Kombinationspräparates erfolgt vollkommen analog wie es bereits für herkömmliche orale Kontrazeptiva mit 21tägiger Einnahmedauer der Wirkstoffe, wie beispielsweise Femovan® (Ethinylestradiol/Gestoden) oder Microgynon® (Ethinylestradiol/Levonorgestrel) bekannt ist. Die Formulierung der ausschließlich Estrogenhaltigen Dosierungseinheiten kann ebenso ganz analog wie es für schon erhältliche, zur oralen Anwendung bestimmten Estrogen-haltige Mittel, beispielsweise ProgynonC®, bekannt ist, durchgeführt werden.

Eine erfindungsgemäße Kombinationspräparat enthaltende Packung ist ebenfalls analog wie Packungen für bereits bekannte, am Markt befindliche orale Kontrazeptiva aufgebaut, mit der Abweichung, daß anstelle der üblichen 21, die aktiven Bestandteile enthaltenden, Dosierungseinheiten, nunmehr 23 oder 24 derartige Dosierungseinheiten und weitere 4 bis 8, lediglich Estrogen-haltige Dosierungseinheiten, vorhanden sind. Als Verpackungsform für das erfindungsgemäße Kombinationspräparat dient im allgemeinen eine herkömmliche Blisterpackung, jedoch sind auch andere für diesen Zweck bekannte Verpackungsformen denkbar.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

### Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Kombinationspräparat mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen oralen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachten täglichen Dosierungseinheiten bestehen, wobei eine erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff in Kombination ein Estrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat in entweder ein- oder mehrphasiger Ausbildung und die zweite Hormonkomponente als hormonellen Wirkstoff lediglich ein Estrogenpräparat enthält, wobei die erste Hormonkomponente 23 oder 24 und die zweite Hormonkomponente 4 bis 10 Tageseinheiten umfaßt, die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente nicht die Kombination eines biogenen Estrogens und eines synthetischen Estrogens enthalten, und die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten, mindestens aber 28 Tage langen, Zyklus ist.

2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen der ersten Hormonkomponente aus der Gruppe der Verbindungen

17 $\beta$ -Estradiol,  
Ethinylestradiol und  
17 $\beta$ -Estradiolvalerat

und das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen

Gestoden,  
Levonorgestrel,  
Desogestrel,  
3-Ketodesogestrel,  
Drospironenon,  
Cyproteronacetat,  
Norgestimat und  
Norethisteron sowie

das Estrogen der zweiten Hormonkomponente aus der Gruppe der Verbindungen

17 $\beta$ -Estradiol,

Ethinylestradiol und  
17 $\beta$ -Estradiolvalerat

ausgewählt ist.

3. Kombinationspräparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen der ersten Hormonkomponente in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Dosis von

1.0 bis 6.0 mg 17 $\beta$ -Estradiol,  
0.015 bis 0.025 mg Ethinylestradiol,  
1.0 bis 4.0 mg 17 $\beta$ -Estradiolvalerat

und das Gestagen in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Dosis von

0.05 bis 0.075 mg Gestoden  
0.05 bis 0.125 mg Levonorgestrel  
0.06 bis 0.15 mg Desogestrel  
0.06 bis 0.15 mg 3-Ketodesogestrel  
1.0 bis 3.0 mg Drospironenon  
1.0 bis 2.0 mg Cyproteronacetat  
0.2 mg bis 0.3 mg Norgestimat  
0.35 bis 0.75 mg Norethisteron

enthalten ist.

4. Kombinationspräparat nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß in der zweiten Hormonkomponente in jeder täglichen Dosierungseinheit eine Menge von

1.0 bis 6.0 mg 17 $\beta$ -Estradiol,  
0.002 bis 0.04 mg Ethinylestradiol,  
1.0 bis 4.0 mg 17 $\beta$ -Estradiolvalerat

5. Kombinationspräparat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in der zweiten Hormonkomponente in jeder täglichen Dosierungseinheit Ethinylestradiol in einer Menge von 0.01 bis 0.025 mg enthalten ist.

6. Kombinationspräparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten 28 beträgt.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.  
PCT/EP 95/01190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/57 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 499 348 (EHRlich MARIKA DR MED ;KUHL HERBERT PROF DR (DE)) 19 August 1992 see the whole document -----	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 August 1995

Date of mailing of the international search report

05.09.95

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5418 Patentlaan 2  
NL - 2220 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340 2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340 3016

Authorized officer

Leherte, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/01190

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0499348	19-08-92	DE-C- 4104385	13-08-92
		AU-A- 1191092	07-09-92
		WO-A- 9213539	20-08-92
		HU-A- 64229	28-12-93
		JP-A- 5058909	09-03-93
		US-A- 5280023	18-01-94
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Anmeldungszeichen

PCT/EP 95/01190

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K31/57 A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfungs (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfungs gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP, A, 0 499 348 (EHRlich MARIKA DR MED ; KUHl HERBERT PROF DR (DE)) 19. August 1992 siehe das ganze Dokument -----	1-6

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausübung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. August 1995

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

05.09.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340 2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340 3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 95/01190

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0499348	19-08-92	DE-C- 4104385	13-08-92
		AU-A- 1191092	07-09-92
		WO-A- 9213539	20-08-92
		HU-A- 64229	28-12-93
		JP-A- 5058909	09-03-93
		US-A- 5280023	18-01-94
-----			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**